DIE OESTROGENAUSSCHEIDUNG BEI MÄDCHEN WÄHREND DER PUBERTÄT

Hilde Meier-Schnell

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0051

Aus der 1. Frauenklinik und Hebammenschule der

Universität München

Direktor: Professor Dr. med. J. Zander

DIE OESTROGENAUSSCHEIDUNG BEI MÄDCHEN WÄHREND DER PUBERTÄT

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und vorgelegt

einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Hilde Meier-Schnell

aus Miesbach

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Kaiser
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1972

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

G L I E D E R U N G

E I N L E I T U N G

A) A L L G E M E I N E R T E I L

1. Biosynthese und Stoffwechsel der Oestrogene

2. Bildungsstätten und Wirkungen der Oestrogene

B) M E T H O D I S C H E R T E I L

1. Bestimmungsmethoden der Oestrogene

2. Angewandtes Verfahren nach J. B. Brown

C) S P E Z I E L L E R T E I L

1. Die weibliche Pubertät

2. Ergebnisse biologischer und chemischer Untersuchungen

3. Eigene Untersuchungen

a) Mädchen vor der Menarche

b) Anovulatorische Zyklen

c) Zyklen mit einer Corpus luteum Insuffizienz

D) B E S P R E C H U N G U N D D I S K U S S I O N D E R E R G E B N I S S E

E) Z U S A M M E N F A S S U N G D E R E R G E B N I S S E

F) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG

Untersuchungen über die Oestrogenausscheidung bei Mädchen während der Pubertät lagen bisher nur in geringem Umfang vor.

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen durch Oestrogenbestimmungen nach der Methode von Brown J. B. bei 10 - 16-jährigen Mädchen durchgeführt. Neben Einzeluntersuchungen erfolgten vor allem Analysen über die ganze Zyklusdauer.

A) Allgemeiner Teil

1. Biosynthese und Stoffwechsel der Oestrogene

Chemisch sind die Oestrogene (C_{18}-Steroide) durch einen aromatischen Ring A mit einer Methylgruppe an C_{13} charakterisiert. An C_3 weisen sie eine phenolische Hydroxylgruppe auf und werden daher zu den phenolischen Steroiden gerechnet.

BREUER und SCHOTT (9) und FISHMAN (42) gelang es, durch eine spezifische Markierung mit radioaktiven Isotopen Aufschluß über die Biosynthese und die Abbauprodukte der Oestrogene zu erhalten. Sehr wahrscheinlich verläuft die Biosynthese über das Testosteron, das hydroxyliert und weiter zum Aldehyd dehydriert wird. Anschließend wird das C_{19} als Formaldehyd abgespalten und der Ring A kann aromatisiert werden. Bis heute sind etwa 20 verschiedene Oestrogene bekannt.

Ein entscheidender Vorgang im Oestrogenstoffwechsel ist die Überführung der phenolischen Steroide in wasserlösliche Derivate, vor allem in Sulfate und Glucuronate. Die Konjugation findet in der Leber, Niere und im Dünndarm statt. Als Konjugate können die Oestrogene leichter im Harn und in der Galle, z. T. auch im Faezes ausgeschieden werden. Die ständig neugebildeten Oestrogene liegen zu etwa 1/3 frei im Plasma gelöst und zu 2/3 an die ß-Globulinfraktion des Serum-Eiweiß gebunden vor. Durch verschiedene Enzyme (Glucuronidase, Sulfatase etc.) können sie wieder aus ihren Bindungen gelöst

werden und kommen in freier Form zur Ausscheidung. Bei der Inaktivierung der Hormone ist die Leber maßgeblich beteiligt.

2. Bildungsstätten und Wirkungen der Oestrogene

Zu den Oestrogen synthetisierenden Organen im eigentlichen Sinne zählen die Theca interna und das Stratum granulosum der Ovarien, die Leydigschen-Zellen des Hodens, die syncitiale Zellschicht der Placenta und die Nebennierenrinde. Als Endprodukt in den Ovarien überwiegt das Oestron. In der Placenta liegt hauptsächlich das 1-Hydroxyandosteron vor. In den Ovarien und Testes findet in erster Linie eine Oestradiolproduktion statt, während die Placenta Oestron synthetisiert.

1964 gelang es BREUER (8), den für die Hormonsynthese entscheidenden Aromatsierungskomplex in der Nebennierenrinde nachzuweisen. Danach vermag die Nebennierenrinde auch ohne Zwischenschaltung anderer Organe Oestrogene aufzubauen.

Während der Gravidität stellt die "feto-placentare Einheit" die Hauptquelle der Oestrogenproduktion dar.

Oestrogene sind Wuchsstoffe, die weder geschlechtsspezifisch noch lebensnotwendig sind und die sich in erster Linie auf die Geschlechtsmerkmale und die Geschlechtsorgane auswirken. Unter ihrem Einfluß kommt es zur Ausprägung von primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen. Oestrogene bewirken das

Wachstum des äußeren Genitale, der Mammae, des Uterus, der Tuben und der Scheide. Außerdem sind sie teilweise für die Entwicklung der Scham- und Achselbehaarung verantwortlich.

Während der Pubertät bewirken die Oestrogene neben anderen Hormonen das Schließen der Epiphysenfugen und beenden somit das Längenwachstum. Bei der Fettverteilung sind sie wesentlich beteiligt und haben einen natrium- und wasserretinierenden Effekt.

Die größte biologische Wirksamkeit besitzt Oestradiol. Oestron hat, wie man durch Versuche an kastrierten Nagern weiß, etwa 1/10 der Wirkung des Oestradiols. Die Wirkung des Oestriols beträgt nur etwa 1/5 derjenigen des Oestrons. Als biologisch schwächstes Oestrogen gilt das 16-Epioestriol.

B) Methodischer Teil

1. Bestimmungsmethoden der Oestrogene

Die ersten quantitativen Oestrogenbestimmungen wurden 1923 mit Hilfe des Allen-Doisy Testes ermöglicht. Mit dieser Methode ließen sich bereits 0,1 µg Oestron nachweisen. Bis zum Jahre 1946 konnte die Empfindlichkeit im biologischen Test bis zum Nachweis von 0,0004 µg Oestradiolpropionat am infantilen Meerschweinchen gesteigert werden. Die biologischen Methoden wurden jedoch aufgrund ihrer Aufwendigkeit von den chemischen Methoden verdrängt. Dabei spielt die Fluorimetrie und die Kolorimetrie eine entscheidende Rolle. In den letzten 20 Jahren wurden hauptsächlich durch die Einführung der Isotopentechniken und der chromatographischen Methoden entscheidende neue Impulse gesetzt. Heute ist es möglich, die Struktur einer Verbindung allein durch die Messung physikalischer Parameter (z.B. Ultraviolett- Infrarot- Kernresonanz- und Massenspektren) zu erklären. Der Vorteil gegenüber chemischen Methoden liegt vor allem darin, daß nur sehr geringe Substanzmengen benötigt werden und daß der Zeitaufwand gering ist. In diesem Zusammenhang erscheint die Kombination von mikropräparativer und gaschromatographischer Analyse von entscheidender Bedeutung zu sein.

Heute ist man bestrebt, die physiologischen und synthetischen Oestrogene in Mikrogramm zu messen.

2. Angewandtes Verfahren nach J. B. Brown

Die eigenen Untersuchungen wurden mit der Brown'schen Methode durchgeführt, die bereits seit 11 Jahren im Hormonlabor der I. Frauenklinik Anwendung findet.

BREUER und Mit. haben die Reproduzierbarkeit und Brauchbarkeit der Brown'schen Methode wiederholt geprüft. Die Spezifität des Verfahrens wurde mit biologischen Tests überprüft.
Zur Zeit der Oestrogenbestimmung sollen von den Probandinnen keine Medikamente eingenommen werden, da sonst bei der spektrophotometrischen Bestimmung störende Verfärbungen auftreten können. Bis zur Aufarbeitung wurden die gesammelten Urine bei + 4° C im Kühlschrank aufbewahrt.

Arbeitsvorschrift

Um wasserlösliche Oestrogenkonjugate zu erhalten, wird der Urin mit conz. Salzsäure hydrolysiert. Anschließend erfolgt eine Extraktion mit Äther. Der ätherische Extrakt wird mit conz. Natriumbicarbonatlösung vom pH 10,5 geschüttelt, um saure Verbindungen zu entfernen und im Anschluß daran mit 8%-iger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Der Äther wird abdestilliert, der Rückstand mit Äthanol gelöst und eine gleiche Menge von Benzol und Petroläther hinzugefügt. Durch die Methylierung mit Dimethylsulfat in einem Boratpuffer vom pH 10-11,5 erfolgt eine Stabilisierung der Oestrogenverbindungen gegen Oxydation und einer Änderung der Löslichkeitseigenschaften,

um Stoffe mit sonst gleicher Löslichkeit voneinander abtrennen zu können. Auf diese Weise erhält man einen Wasserextrakt, der die Oestriolfraktion enthält und einen Natriumlaugenextrakt mit der Oestron/Oestradiolfraktion. Störende Farbstoffe werden durch die Oxydation mit Wasserstoffperoxyd und durch Extraktion mit Benzol und Petroläther entfernt. Dabei gibt man Benzol zur Oestriolfraktion und den Petroläther zum Oestron/Oestradiolgemisch. Es schließt sich eine Chromatographie auf der Aluminiumsäule an, um die restlichen Urochrome zu entfernen und die drei Oestrogenfraktionen zu trennen. Durch Zugabe von 9-10%-igem Wasserstoffperoxyd wird das Aluminiumoxyd mit einer Aktivitätsstufe von II-III entsprechend inaktiviert. Danach erfolgt die quantitative Bestimmung der Oestrogene. Durch Zugabe von Schwefelsäure entsteht ein fluoreszierender Farbstoff, der von der Hormonkonzentration und den Verunreinigungen abhängig ist. Die Messung der Oestrogene wird mit dem Beckmann-Quarz-Spektralphotometer durchgeführt. Die Messungen erfolgen bei folgenden Wellenlängen:

Oestriol und Oestronfraktion bei 480 mμ 516 mμ 552 mu

Oestradiolfraktion bei 480 mμ 518 mμ 556 mu

Zur Auswertung verwendet man die Allen'sche Formel:

$F_x = 2(D_{516}) - (D_{480}+D_{552})$ für Oestriol und Oestron

$F_x = 2(D_{518}) - (D_{480}+D_{556})$ für Oestradiol

D = opt. Dichte

Die gemessenen Werte können in die Formel eingesetzt werden. Auf diese Weise berechnet man die Extinktion, aus der sich die Menge der im Untersuchungsgut vorliegenden Oestrogene errechnen läßt.

Wiedergewinnungsversuch

Bei allen Endergebnissen muß ein Arbeitsverlust berücksichtigt werden, der mit Hilfe von 10 Wiedergewinnungsversuchen mit bekannten Hormongaben zum Leerurin errechnet wurde. Für Oestriol betrug der Arbeitsverlust 21%, für Oestradiol 2% und für Oestron 10%.

C) Spezieller Teil

1. Die weibliche Pubertät

Die Pubertät kann definiert werden als "die Phase körperlicher Entwicklung, während der die Gonaden in genügenden Mengen Hormone absondern, um das Wachstum der Geschlechtsorgane und das Auftreten von sekundären Geschlechtsmerkmalen zu beschleunigen" DONAVAN und VAN DER WERFF TEN BOSCH (117).

Nach Angaben im Handbuch SEITZ-AMREICH (101) stellt sich die Menarche bei gesunden Mädchen zwischen dem 14. und 15. Lebensjahr ein. Die auf der Grundlage von 3000 Fällen ermittelte Kurve zeigt mit 40% einen deutlichen Gipfel in dieser Zeit. Auch das 16. Lebensjahr ist mit etwa 16% noch stark vertreten. Beiderseits dieses Bereiches fällt die Kurve stark ab.

Nach den Untersuchungsergebnissen von STAEMMLER (105) liegt der mittlere Menarchetermin bei 13,55 Jahren (s = ± 1,15). Während der letzten 100 Jahre hat sich eine Akzeleration bemerkbar gemacht, die sich nicht nur auf den Menarchetermin, sondern auch auf die Körpergröße und das Gewicht auswirkt. Die Periode tritt etwa 1 1/2 Jahre früher auf. Diese Akzeleration wird auf eine Änderung der Ernährung, auf Umweltreize und das Zusammentreffen stark unterschiedlicher Erbanlagen zurückgeführt.

Wie aus Untersuchungen von ELLIS und LEWIN (39, 72) hervorgeht, wirkt sich das Klima nur sehr geringfügig auf das

Menarchealter aus (Mädchen aus Nigeria 14 3/12 Jahre, Eskimomädchen 14 4/12 Jahre).

Bei Mädchen aus der städtischen Bevölkerung wurde, verglichen mit solchen aus der Landbevölkerung, ein etwas früheres Menarchealter gefunden.

TANNER (111) wies durch seine Implantationsversuche an Ratten nach, daß die Hypophyse einen bestimmten Reifegrad erreichen muß, ehe die Pubertät einsetzt.

Die äußere erkennbare somatische Veränderung während der weiblichen Reifeentwicklung beruht auf der hormonalen Wirkung der Oestrogene, des Progesterons und der Androgene aus Nebennierenrinde und Ovarien. Diese Hormone stimulieren die Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale. Die Menarche ist im allgemeinen nicht als echte Menstruationsblutung zu bewerten, sondern als Oestrogenentzugsblutung. Die auf die Menarche folgenden Blutungen treten häufig in unregelmäßigen Intervallen auf und können für einige Monate auch vollständig aussetzen.

2. Ergebnisse biologischer und chemischer Oestrogenuntersuchungen zur Zeit der Pubertät.

ZONDEK und EULER (121) gaben Oestrogenwerte von 5 und 30 ME/l Urin außerhalb der Geschlechtsreife an.
DORMAN (38) berichtete über Oestrogenwerte bei 5 Mädchen im Alter von 6 - 16 Jahren zwischen 0,5 µg und 9,5 µg. OESTING und WEBSTER (89) erhielten bei Mädchen zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr eine Oestrogenaktivität von 0,1 µg - 0,8 µg.

NATHANSON (84) lieferte die umfassendsten Ergebnisse. Er ermittelte mit biologischen Methoden bei Knaben und Mädchen zwischen 3 und 9 Jahren Werte von 0 µg - 0,2 µg. Bei Knaben setzte auch während der Pubertät kein Anstieg ein, während die ausgeschiedene Oestrogenmenge bei Mädchen zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr um das 6-10-fache und im 12. Lebensjahr um das 12-15-fache anstieg. Gelegentlich zeigte sich schon 1 - 2 Jahre vor der Menarche ein zyklischer Charakter.

FRANK (43) konnte bei einem 12 1/2-jährigen Mädchen, das 2 1/2 Jahre ante menst. war, einen unterschwelligen Zyklus beobachten, bei dem die Follikelhormonausscheidung halb so groß war wie bei einer erwachsenen Frau.

Die von HARLOW (49) ermittelten Ergebnisse lagen bei 7 Mädchen (4 - 13 Jahre) zwischen 0,9 µg und 3,5 µg Oestron-Oestradiol pro 24/h.

BULBROOK und Mit. (28) fanden bei 15 Mädchen im Alter von 3 - 10 Jahren nur im Urin einer 7-jährigen meßbare Gesamt-

oestrogenwerte von 2,9 µg/24 h. Bei den Mädchen über 11 Jahren, die noch nicht menstruierten, ergaben sich im 24 h-Urin Gesamtwerte von 2,9 µg - 7,1 µg. Ein Wert von 1,8 µg/24 h wurde bei einem 13 Monate alten Kind gefunden. Bei 2 Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren konnte eine ansteigende Oestrogenausscheidung beobachtet werden.

PERSSON (92) fand im Urin von Kindern im Alter von 9 - 12 Jahren mit Hilfe der Brown'schen Methode Werte, die alle unter 1 µg/24 h lagen. (Oestradiol 0,5 µg ± 0,2 µg/24 h, Oestron 0,9 µg ± 0,2 µg/24 h, Oestriol 1,0 µg ± 0,4 µg/24 h)

3. Eigene Untersuchungen

Der 48- bzw. 72-Stunden-Urin von 13 organisch gesunden Mädchen während der Pubertät wurde mit Hilfe der Brown'schen Methode auf seine Oestrogenkonzentration untersucht. Dabei ergaben sich Gesamtoestrogenwerte, die zwischen 3,5 µg und 16,0 µg/ 24h-Urin im Mittel schwankten.

a) Mädchen vor der Menarche

In einem Kollektiv von 5 Mädchen, die noch vor der Menarche waren, ergab sich bei allen Untersuchungen eine niedrige Oestrogenausscheidung. Kein Gesamtoestrogeneinzelwert lag über 10 µg, der Mittelwert zwischen 3,5 µg und 5,5 µg

Fall I

Sch. A. 10 Jahre alt

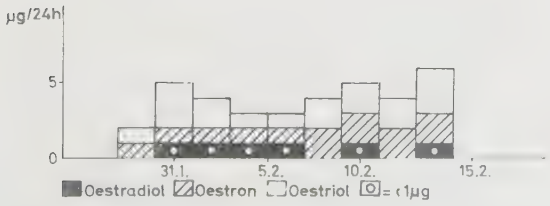
Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-Oestrogene µg
21./23.12.	1280	<1	<1	<1	<3
26./27.12.	1300	<1	<1	2	4

2 72-Stunden-Urinanalysen im Abstand von 2 Tagen ergaben Gesamtoestrogenwerte von 3 µg und 4 µg/24h. Im 2. Fall betrug Oestriol 2 µg, während Oestron und Oestradiol unter 1 µg lagen. Es zeigte sich, daß bei den geringen Oestrogenkonzentrationen im Urin von Mädchen vor der Menarche die Brown'sche Untersuchungsmethode zuweilen nicht empfindlich genug ist.

Fall II

K. B. 10,5 Jahre alt

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-Oestrogene µg
28./29.1.	1080	/	1	1	2
30./31.1.	1030	< 1	1	3	5
1./ 2.2.	1210	< 1	1	2	4
3./ 4.2.	1160	< 1	1	1	3
5./6.2.	1160	< 1	1	1	3
7./8.2.	1120	/	2	2	4
9./10.2.	1180	< 1	2	2	5
11./12.2.	1180	/	2	2	4
13./14.2.	1290	< 1	2	3	6



Bei diesem Mädchen wurde der 48-Stunden-Urin von 18 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Dabei zeigte die Oestrogenausscheidung /24 h eine geringe Schwankungsbreite. Die Oestradiolausscheidung konnte nicht erfaßt werden. Für Oestron und Oestriol ergaben sich dieselben Ausscheidungsgrößen von 2 µg/24 h.

Fall III

Sch. C. 12 Jahre alt

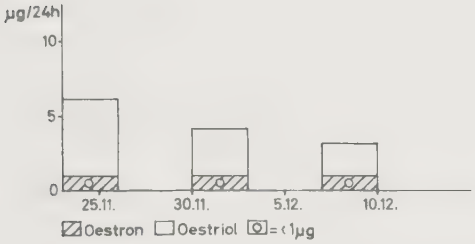
Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-Oestrogene µg
21./13.12.	1420	< 1	1	1	3
26./27.12.	1110	< 1	2	2	5

Die Oestrogenwerte zeigten auch hier nur geringfügige Differenzen. Während die Oestradiolwerte 1 µg waren, lagen die Oestriolwerte bei 1 µg und 2 µg.

Fall IV

H. A. 13 Jahre alt

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-Oestrogene µg
24./26.11.	1120	/	< 1	5	6
1./ 3.12.	1140	/	< 1	3	4
8./10.12.	1220	/	< 1	2	3

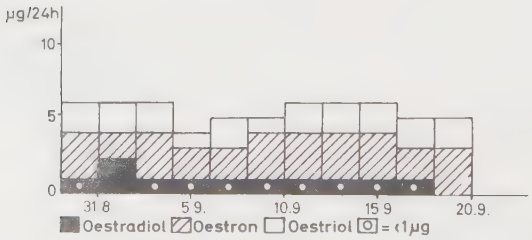


3 72-Stunden-Urine jeweils im Abstand von 4 Tagen ergaben Werte zwischen 3 µg und 6 µg. Die Oestronausscheidung lag unter 1 µg, während die Oestriolwerte zwischen 5 µg und 2 µg schwankten. Oestradiol konnte nicht erfaßt werden.

Fall V

K. A. 13 Jahre 2 Monate alt

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol	Oestron	Oestriol	Gesamt-Oestrogene
		µg	µg	µg	µg
30./31.8.	2040	< 1	3	2	6
1./ 2.9.	2600	2	2	2	6
3./ 4.9.	2700	< 1	3	2	6
5./ 6.9.	1840	< 1	2	1	4
7./ 8.9.	1850	< 1	2	2	5
9./10.9.	1530	< 1	3	1	5
11./12.9.	2220	< 1	3	2	6
13./14.9.	2110	< 1	3	2	6
15./16.9.	2370	< 1	3	2	6
17./18.9.	2860	< 1	2	2	5
19./20.9.	2420	/	3	2	5



Die Oestrogenausscheidung im Urin wurde 11-mal innerhalb von 22 aufeinanderfolgenden Tagen geprüft. Es zeigten sich kaum Unterschiede in der Tagesausscheidung. Die Werte schwankten zwischen 6 µg und 4 µg. Der Verlauf könnte einen unterschwelligen Zyklus anzeigen. Die Menarche setzte bei dieser Probandin etwa 8 Wochen später ein.

b) Anovulatorische Zyklen

Im Kollektiv der 8 anovulatorischen Zyklen wurde wegen der unterschiedlichen Dauer vom 1. Menstruationstag ab zurückgerechnet. Insgesamt ließ sich während der letzten Zykluswoche ein deutlicher Anstieg der Oestrogenausscheidung ermitteln.

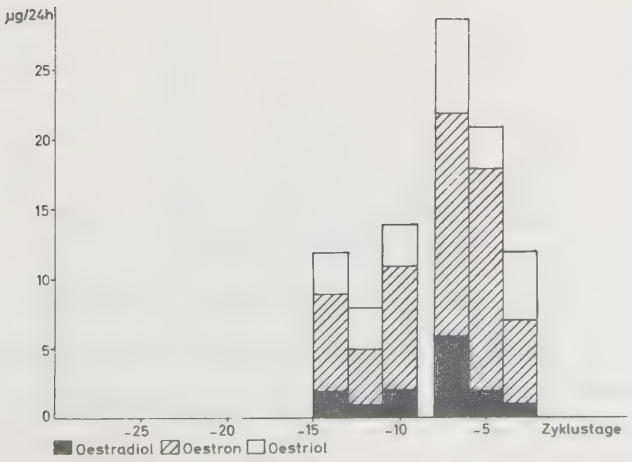
Fall VI

K. A. 13 Jahre 7 Monate alt, Menarche am 23.11.69;

3 Monate post menstr.; Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung:

20.1.70 - 18.2.70

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
5./ 6.2.	2240	2	7	3	12
7./ 8.2.	1160	1	4	3	8
9./10.2.	2190	2	9	3	14
12./13.2.	1660	6	16	7	29
14./15.2.	1970	2	16	3	21
16./17.2.	1480	1	6	5	12



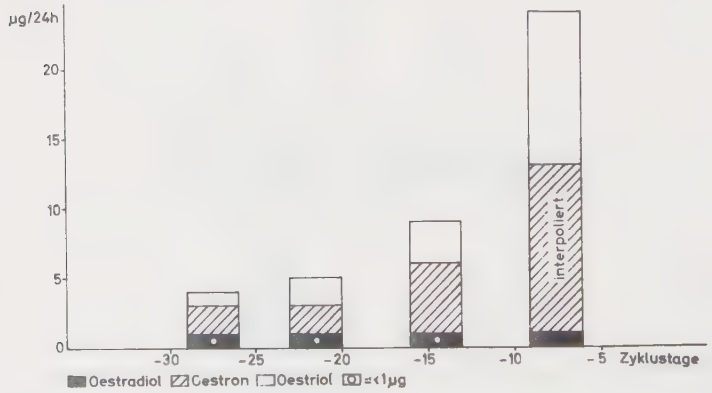
Während dieses Zyklus wurden innerhalb von 15 Tagen 6 Oestrogenbestimmungen durchgeführt. Der Oestrogengipfel lag mit 29 µg am 6./7. Tag vor der nächsten Menstruation. Die weiteren Werte bis zur Periode waren wiederum niedriger. Die Oestradiolwerte betrugen etwa die Hälfte der Oestriol- und ein Viertel der Oestronwerte.

Fall VII

Sch. M. 14 Jahre 6 Monate alt; 4 Monate post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 8.10.69 - 16.12.69

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
18./20.11.	1320	< 1	2	1	4
24./26.11.	1290	< 1	2	2	5
1./ 3.12.	1330	< 1	5	3	9
8./10.12.	940	1	(interpol.12)	11	12



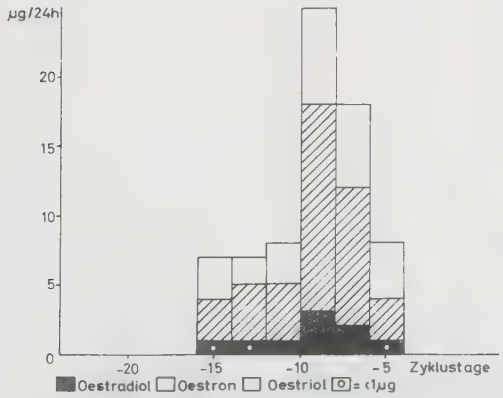
Während des 66-tägigen Zyklus wurden innerhalb von 3 Wochen 4 72-Stunden-Urine untersucht. Am 7./8./9. Tag vor der nächsten Menstruation trat der Höchstwert der Oestrogenausschei-

dung mit > 12 µg (interpolierter Wert 24 µg) auf. Anschliessend erfolgte ein kontinuierlicher Abfall bis auf 4 µg am 27./28./29. Tag a. m.. Die Oestradiolwerte betrugen etwa ein Viertel der Oestriol- und die Hälfte der Oestronwerte.

Fall VIII

K. A. 13 Jahre 11 Monate alt; Menarche am 23.11.69; 6 Monate post menstr.; Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 22.5.70 - 13.6.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
30./31.5.	1860	< 1	3	3	7
1./ 2.6.	1360	< 1	4	2	7
3./ 4.6.	1110	1	4	3	8
5./ 6.6.	2870	3	15	7	25
7./ 8.6.	1800	2	10	6	18
9./10.6.	1380	< 1	3	4	8



Während des 22-tägigen Zyklus wurden an 12 aufeinanderfolgenden Tagen Oestrogenbestimmungen durchgeführt. Am

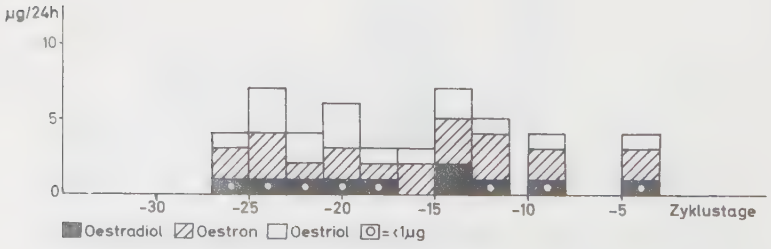
18. und 10. Tag a. m. lag die Oestrogenausscheidung mit 25 µg am höchsten, um bis kurz vor der Periode wieder auf 8 µg abzufallen. In den einzelnen Fraktionen waren die Werte für Oestradiol um ein Drittel niedriger als für Oestron und eineinhalbmal niedriger als die für Oestriol.

Fall IX

H. A. 14 Jahre alt; 6 Monate post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 19.1.70 - 23.2.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
28./29.1.	710	< 1	2	1	4
30./31.1.	1130	< 1	3	3	7
1./ 2.2.	1190	< 1	1	2	4
3./ 4.2.	860	< 1	2	3	6
5./ 6.2.	980	1	1	1	3
7./ 8.2.	1220	-	2	1	3
9./10.2.	1190	2	3	2	7
11./12.2.	1130	< 1	3	1	5
13./15.2.	1410	< 1	2	1	4
19./20.2.	840	< 1	2	1	4



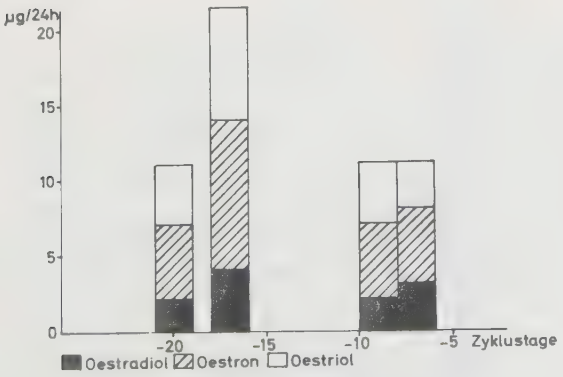
In diesem 35-tägigen Zyklus wurden an 21 Tagen zehn Urinanalysen durchgeführt. Die Oestrogenausscheidung schwankte in mäßigen Grenzen. Die Gesamtoestrogenwerte differierten nur geringfügig; sie lagen zwischen 3 µg und 7 µg. Die Höchstwerte wurden am 14./15. und am 24./25. Tag a. m. nachgewiesen. Die Oestronwerte lagen etwas höher als die Oestriolwerte. Die Oestradiolwerte waren mit einer Ausnahme (2 ug am 13./14. Untersuchungstag) alle 1 µg.

Fall X

B. A. 13 Jahre 6 Monate alt; 1 Jahr post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 28.12.69 - 22.1.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol	Oestron	Oestriol	Gesamt-oestrogene
		µg	µg	µg	µg
2./ 3.1.	840	2	5	4	11
5./ 6.1.	960	4	10	8	22
13./14.1.	1370	2	5	4	11
15./16.1.	1340	3	5	3	11



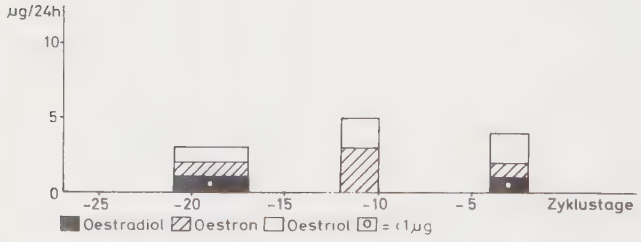
Die Oestrogenausscheidung, die in einem 25-tägigen Zyklus am 7./8., 9./10., 17./18. und 20./21. Tag a. m. geprüft wurde, zeigte am 17./18. Tag a. m. ein deutliches Maximum mit 22 µg. Von den einzelnen Fraktionen wurde etwa gleichviel Oestriol und Oestradiol und etwa 2,5 mal so viel Oestron ausgeschieden.

Fall XI

Sch. U. 14 Jahre alt; 1 Jahr post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 14.12.69 - 7.1.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
19./22.12.	1560	1	1	1	3
28./29.12.	1160	-	3	2	5
5./ 6. 1.	820	1	1	2	4



Die Oestrogenausscheidung, die innerhalb eines 23-tägigen Zyklus am 2./3. 10./11. und 17./20. Tag a. m. untersucht wurde, war mit 3 µg - 5 µg relativ niedrig. Es wurde genauso viel Oestron wie Oestriol ausgeschieden. Oestradiol lag unter der Nachweisgrenze.

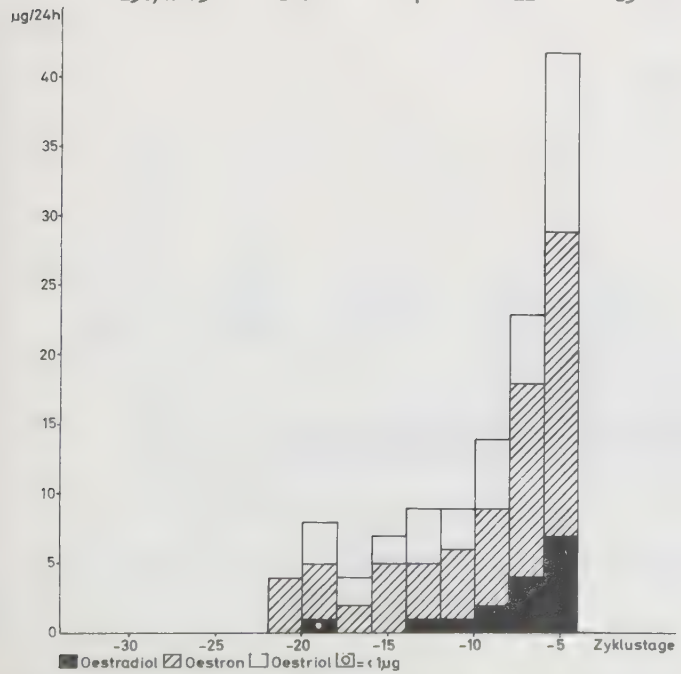
Fall XII

K. V. 14 Jahre 9 Monate alt; Menarche im Sept. 68;

20 Monate post menstr.; Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung:

24.4.70 - 27.5.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
7./ 8.5.	2030	-	4	-	4
9./10.5.	1300	< 1	4	3	8
11./12.5.	1550	-	2	2	4
13./14.5.	2840	-	5	2	7
15./16.5.	2320	1	4	3	9
17./18.5.	2320	1	5	3	9
19./20.5.	2340	2	7	5	14
21./22.5.	1720	4	14	5	23
23./24.5.	2100	7	22	13	42



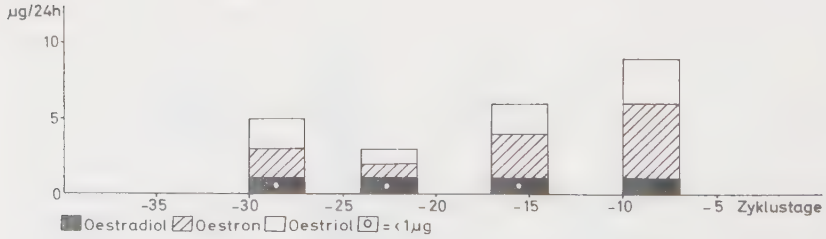
Es wurden insgesamt 9 Urinuntersuchungen in einem 33-tägigen Zyklus durchgeführt. Der deutliche praemenstruelle Anstieg (am 3./4. Tag a. m.) der Oestrogenausscheidung erreichte 42 µg. Das Minimum der Ausscheidung fand sich mit 4 µg am 16./17. und am 20./21. Tag a. m.. Die Oestronwerte lagen etwa um das Doppelte höher als die Oestriolwerte. Die Oestradiolmenge war um das Vierfache kleiner als die Oestronmenge und um das Dreifache kleiner als die Oestriolmenge.

Fall XIII

W. H. 16 Jahre alt; 2,5 Jahre post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 8.11.69 - 17.12.69.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
18./20.11.	1530	1	2	2	5
24./26.11.	1420	1	1	1	3
1./ 3.12.	1180	1	3	2	6
8./10.12.	1350	1	5	3	9



Bei diesem Mädchen wurden 4 Bestimmungen während des 39-tägigen Zyklus durchgeführt (am 8./9./10., 15./16./17., 21./22./23. und 27./28./29. Tag a. m.). Die Gesamtoestrogenausscheidung wies nur geringfügige Unterschiede auf. Sie schwankte zwischen 9 µg und

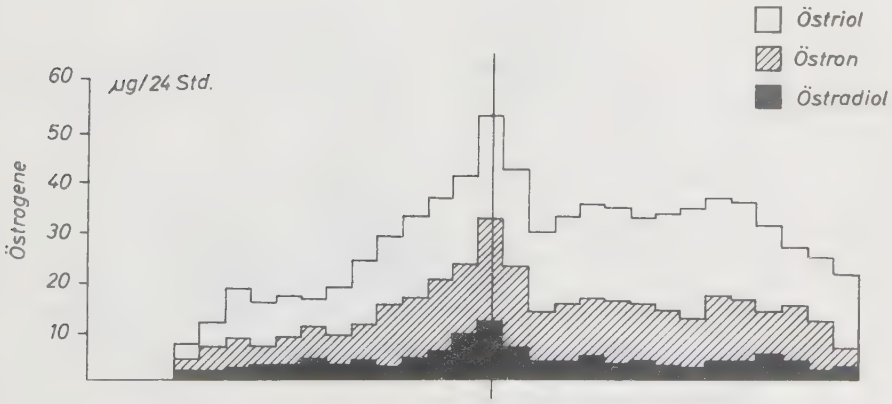
3 µg. Von den einzelnen Fraktionen wurde etwas mehr Oestron als Oestriol ausgeschieden. Die Werte für Oestradiol waren durchwegs 1.

c) Zyklen mit einer Corpus luteum Insuffizienz

Bei den folgenden 6 Fällen handelte es sich um ein Kollektiv von 6 pathologisch ovulatorischen Zyklen. Hinsichtlich ihrer Oestrogenausscheidung lagen sie unter der Grenze des Norm-Zyklus (siehe Abb.).

Während der Corpus luteum Phase waren alle Oestrogenwerte höher als zur Zeit der Ovulation. Sie schwankten zwischen 8 µg und 18 µg. Ihr Mittelwert betrug 13 µg und bewegte sich somit unter dem von normalen ovulatorischen Zyklen.

Norm-Zyklus aus 25 einzelnen ovulatorischen Zyklen ermittelt (KAISER, R 56).



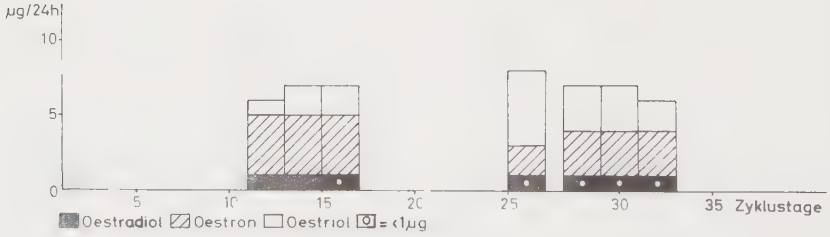
Fall XIV

K. A. 13 Jahre 5 Monate alt; Menarche am 23.11.69;

1 Monat post menstr.; Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung:

23.11.69 - 30.12.69.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
3./ 4.12.	1790	1	4	1	6
5./ 6.12.	2130	1	4	2	7
7./ 8.12.	1430	< 1	4	2	7
17./18.12.	1630	< 1	2	5	8
20./21.12.	1480	< 1	3	3	7
22./23.12.	1760	< 1	3	3	7
24./25.12.	1825	< 1	3	2	6



Während der preaovulatorischen Phase des 37-tägigen Zyklus lagen die Oestrogenwerte am 25./26. Zyklustag mit 8 µg am höchsten. Gegen Ende des Zyklus fiel die Gesamtoestrogenausscheidung auf 6 µg ab. Die Oestradiolwerte lagen um 1 µg, während die Oestron- und Oestriolwerte etwa dreimal so groß wie die Oestradiolwerte waren.

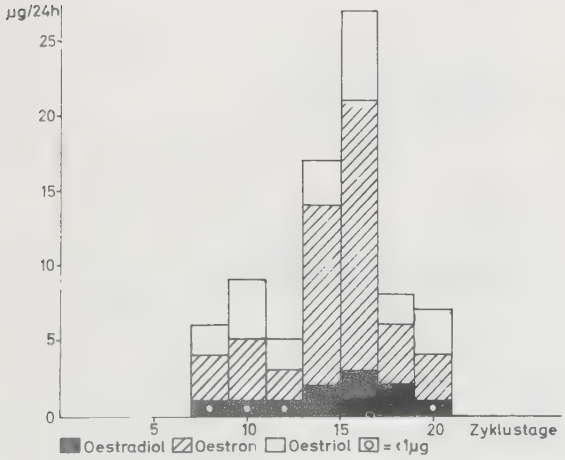
Fall XV

K. A. 13 Jahre 6 Monate alt; Menarche am 23.11.69;

2 Monate post menstr.; Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung:

30.12.69 - 20.1.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol, µg	Gesamt-oestrogene µg
6./ 7.1.	1380	< 1	3	2	5
8./ 9.1.	1470	< 1	4	4	9
10./11.1.	1350	< 1	2	2	5
12./13.1.	1420	2	12	3	17
14./15.1.	1770	3	19	6	27
16./17.1.	1460	2	4	2	8
18./19.1.	1360	< 1	3	3	7



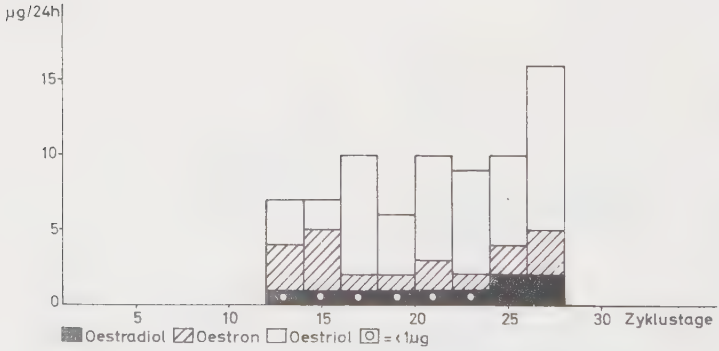
Am 16. Tag des 21-tägigen Zyklus betrug die Gesamtoestrogenausscheidung 27 µg. Gegen Ende des Zyklus betrugen die Werte nur noch 7 µg. Die Oestradiolwerte machten etwa die Hälfte der Oestriol- und ein Viertel der Oestronwerte aus.

Fall XVI

M. U. 13 Jahre alt; 1 Jahr post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 10.1.70 - 12.2.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
22./23.1.	1340	< 1	3	3	7
24./25.1.	1215	< 1	4	2	7
26./27.1.	1700	< 1	1	8	10
28./29.1.	1480	< 1	1	4	6
30./31.1.	1160	< 1	2	7	10
1. / 2.2.	1250	< 1	1	7	9
3. / 4.2.	1060	2	2	6	10
5. / 6.2.	1290	2	3	11	16



Am 27. Tag des 33-tägigen Zyklus stiegen die Gesamtoestrogenwerte von 7 µg am 13./14. Tag p. m. und 10 µg am 17. Tag auf 16 µg an. Die Oestradiolfraktion lag niedriger als die Oestron- und Oestriolfraktion.

Fall XVII

G. A. 16 Jahre 6 Monate alt; 1 Jahr post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 16.1.70 - 13.2.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
26./27.1.	1120	< 1	3	4	8
28./29.1.	1070	< 1	3	1	5
30./31.1.	1080	< 1	3	5	9
1./ 2.2.	1020	1	3	4	8
3./ 4.2.	1330	2	4	5	11
5./ 6.2.	940	2	3	3	8

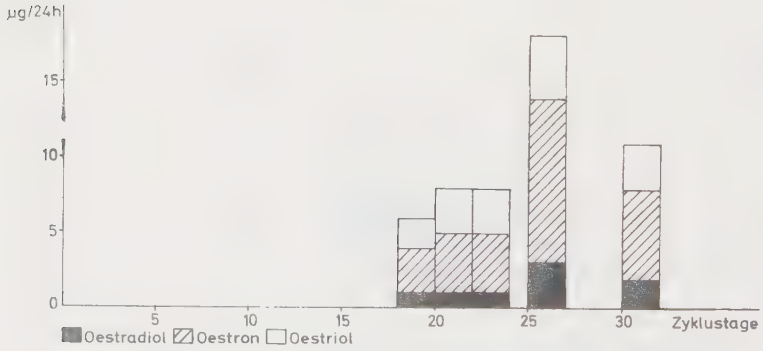
Während des 28-tägigen Zyklus lagen die Gesamtoestrogenwerte zum Zeitpunkt der mutmaßlichen Ovulation (am 15./16. Zyklustag) bei 9 µg. In den folgenden zwei Tagen fielen sie auf 8 µg ab und erreichten während der Corpus luteum Phase den höchsten Wert von 11 µg (am 19./20. Zyklustag). Die Oestriol- und Oestronausscheidung war nahezu gleich groß, während die Oestradiolwerte etwa ein Viertel davon betrugen.

Fall XVIII

K. V. 14 Jahre 6 Monate alt; 16 Monate post menstr.;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 2.1.70 - 4.2.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
20./21.1.	1130	1	3	2	6
22./23.1.	1930	1	4	3	8
24./25.1.	2580	1	4	3	8
27./28.1.	1700	3	11	4	18
1./ 2.2.	1470	2	6	3	11



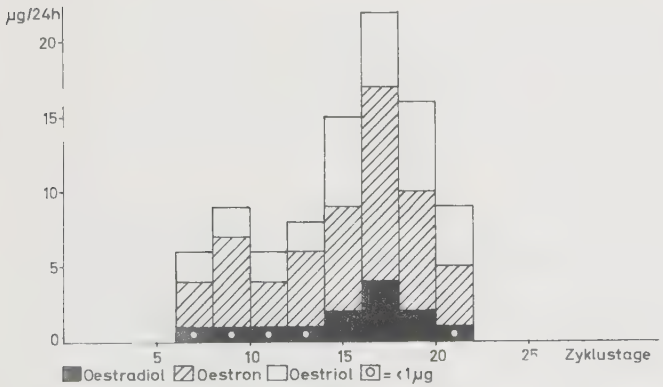
Die Oestrogenwerte stiegen während des 33-tägigen Zyklus kontinuierlich an und erreichten am 26./27. Zyklustag mit 18 µg das Maximum. Gegen Ende des Zyklus fielen die Werte wieder auf 11 µg (31./32. Zyklustag) ab.

Fall XIX

K. A. 14 Jahre alt; Menarche am 23.11.69;

Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmung: 13.6.70 - 26.7.70.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
19./20.6.	2460	< 1	3	2	6
21./22.6.	1460	< 1	6	2	9
23./24.6.	1340	< 1	3	2	6
25./26.6.	1960	< 1	5	2	8
27./28.6.	1690	2	7	6	15
29./30.6.	2040	4	13	5	22
1./ 2.7.	1420	2	8	6	16
3./ 4.7.	2990	< 1	4	4	9



Die einzelnen Bestimmungen erfolgten im 48-Stunden-Urin an 16 aufeinanderfolgenden Tagen des 43-tägigen Zyklus. Die Oestrogenausscheidungswerte lagen zunächst um 6 µg. Sie erreichten nach kontinuierlichem Anstieg am 21./22. Zyklustag

ihr Maximum von 22 µg. Bis zum 24./25. Zyklustag war die ausgeschiedene Oestrogenmenge auf 9 µg abgefallen. Unter den einzelnen Fraktionen dominierte die Oestronausscheidung.

D) Besprechung und Diskussion der Ergebnisse

Als Untersuchungsmaterial dienten die Urine von 13 Mädchen im Alter von 10 - 16,5 Jahren. 5 von ihnen waren noch vor der Menarche; von den restlichen 8 Mädchen wurden insgesamt 13 Zyklen untersucht. Dabei ließen sich 8 anovulatorische und 5 pathologisch ovulatorische, mit einer Corpus luteum Insuffizienz, unterscheiden.

Die Prä- und Postmenarchefälle sind in Tab. 1 zusammengefaßt, letztere im Hinblick auf ihren zeitlichen Abstand von der Menarche. Für jede Probandin wurde der Mittelwert der einzelnen Oestrogenfraktionen und der Gesamtoestrogenausscheidung errechnet.

Die niedrigsten Werte der Oestrogenausscheidung pro 24 h Urin wurde bei den 5 Mädchen gefunden, die noch vor der Menarche waren. Sie lagen zwischen 3,5 µg und 5,5 µg bei einem Mittelwert von 4,2 µg. Die Oestrogenausscheidung veränderte sich nach der Menarche deutlich (Tab. 2). Die für funktionelle Blutungen erforderliche 10 µg-Schwelle im 24 h Urin wurde nahezu erreicht. Bei Mädchen mit biphasischem Zyklus fand GEIGER (45) eine signifikant höhere Oestrogenausscheidung (20 µg/24 Stunden-Urin). Die Werte der vollen Geschlechtsreife waren aber auch hier noch nicht erreicht.

Tab. 1 Mittelwerte der Oestrogenausscheidung im 24-Stunden-Urin

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.
1	10 a	-	2	1	1	1,5	3,5	-
2	10 a 6 m	-	9	1	1,4	1,9	4,0	-
3	12 a	-	2	1	1,5	1,5	4,0	-
4	13 a	-	3	-	1	3,3	4,3	-
5	13 a 2 m	-	11	1	2,6	1,8	5,5	-
14	13 a 5 m	1 m	7	1	3,3	2,6	6,9	37
15	13 a 6 m	2 m	7	1,6	6,7	3,1	11,1	21
6	13 a 7 m	3 m	6	2,3	9,7	4,0	16,0	29
7	14 a 6 m	4 m	4	1,0	3,0	4,2	7,5	66
9	13 a 6 m	6 m	10	1	2,1	1,6	4,7	34
8	13 a 11 m	7 m	6	1,8	6,5	4,2	12,2	22
19	14 a	8 m	8	1,6	6,1	3,6	11,4	43
10	13 a 6 m	12 m	4	2,8	6,3	4,8	13,5	25
11	14 a	12 m	3	1	1,7	1,7	4,0	23
16	13 a	12 m	8	1,5	2,3	6,0	9,4	33
17	16 a 6 m	12 m	6	1,3	3,2	3,7	8,2	28
18	14 a 6 m	16 m	5	1,6	5,6	3,0	10,6	33
12	14 a 9 m	20 m	9	1,7	7,4	4,0	13,3	33
13	16 a	30 m	4	1	2,8	2,0	5,8	39

I = Fall-Nummer

II = Alter der Probandin

III = Abstand des untersuchten Zyklus von der Menarche

IV = Zahl der durchgeführten Oestrogenbestimmungen

V = Oestradiolmenge in µg pro 24 Stunden

VI = Oestronmenge in µg pro 24 Stunden

VII = Oestriolmenge in µg pro 24 Stunden

VIII = Gesamtoestrogenmenge in µg pro 24 Stunden

IX = Dauer des untersuchten Zyklus in Tagen

Als Vergleichswerte können die Ergebnisse von DORFMAN (38), HARLOW (49), OESTING und WEBSTER (89) und ZONDEK und EULER (121) herangezogen werden. Sie untersuchten Mädchen im Alter von 4 - 16 Jahren und fanden Werte, die mit den von uns ermittelten weitgehend übereinstimmten. In keinem der angeführten Fälle wurden die 10 µg/24 h als Durchschnittswert überschritten. NATHANSON (84) gab schon zu Anfang der Pubertät eine relativ hohe Oestrogenausscheidung an und wies bereits 1 1/2 Jahre vor der Menarche auf einen zyklischen Charakter hin. Im Gegensatz dazu konnte JAYLE (52) diesen erst Jahre nach der Menarche feststellen. Auch unsere Ergebnisse und die von GEIGER (45) (bis 2,5 Jahre post menstr.) ließen noch keinen eindeutigen zyklischen Verlauf erkennen.

Tab. 2 Oestrogenausscheidung im Zusammenhang mit dem zeitlichen Abstand von der Menarche.

Abstand von der Menarche	Zahl der Fälle	Zahl d. Bestimmungen	Östradiol µg	Östron µg	Östriol µg	Gesamtöstrogene µg
vor der Menarche	5	27	1	1,5	2,0	4,3
1-12 Mon. nach der Menarche	11	69	1,5	4,6	3,9	9,5
16-30 Mon. nach der Menarche	3	18	1,1	5,2	3,0	9,9
48-72 Mon. nach der Menarche +)	3	13	4,4	8,5	7,8	20,7
Erwach.Z.+)	1	5	3,8	10,0	9,6	23,4

+) Diese Werte wurden der Arbeit von GEIGER (45) entnommen.

Tab. 3 Oestrogenausscheidung im Zusammenhang mit dem zeitlichen Abstand von der Menarche bei 8 anovulatorischen Zyklen.

Fall-Nummer	Abstand von der Menarche	Zahl d. Bestimmungen	Östradiol µg	Östron µg	Östriol µg	Gesamtöstrogene µg
6	3 Mon.	6	1	4,2	1,7	6,9
7	4 Mon.	4	1	3,0	4,2	7,5
9	6 Mon.	10	1	2,1	1,6	4,7
8	7 Mon.	6	1	3;6	2,3	6,8
10	12 Mon.	4	1	2,4	1,7	4,8
11	12 Mon.	3	1	1,7	1,7	4,0
12	20 Mon.	9	1	4,4	2,4	7,8
13	30 Mon.	4	1	2,8	2,0	5,8

Tab. 4 Oestrogenausscheidung im Zusammenhang mit dem zeitlichen Abstand von der Menarche bei 6 Zyklen mit einer Corpus luteum Insuffizienz

Fall-Nummer	Abstand von der Menarche	Zahl d. Bestimmungen	Östradiol µg	Östron µg	Östriol µg	Gesamtöstrogene µg
14	1	7	1	3,3	2,6	6,9
15	2	7	1	4,2	1,9	6,9
19	8	8	1	3,8	2,3	7,1
16	12	8	1	1,5	4,0	6,4
17	12	6	1	2,5	2,8	6,3
18	16	5	1	3,5	1,9	6,6

Ein Vergleich der einzelnen Oestrogenfraktionen (Tab. 5) ergab für die 4 Altersgruppen ein Durchschnittsverhältnis von 1 : 2,8 : 2,3 für Oestradiol, Oestron und Oestriol. Die Schwankungen in den einzelnen Kollektiven waren unterschiedlich.

Tab. 5 Verhältnis der einzelnen Oestrogenfraktionen im Hinblick auf den zeitlichen Abstand von der Menarche.

Abstand von der Menarche	Zahl d. Fälle	Oestradiol:	Oestron:	Oestriol
vor der Menarche	5	1	: 1,5	: 2,0
1-12 Mon. nach der Menarche	11	1	: 3,0	: 2,6
16-30 Mon. nach der Menarche	3	1	: 4,7	: 2,7
48-72 Mon. nach der Menarche +)	3	1	: 1,9	: 1,8
Durchschnittsverhältnis		1	: 2,8	: 2,3

+) Dieser Wert wurde der Arbeit von GEIGER (45) entnommen.

Unsere Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen von BROWN (17), PUZIK (94) und ZELLER (119) überein, die alle nach der Brown'schen Methode gearbeitet hatten und für Oestradiol : Oestron : Oestriol ein Verhältnis von 1 : 2 : 2 angeben. PERSSON (92) berichtete bei Mädchen während der Pubertät für Oestradiol, Oestron und Oestriol

von einem Verhältnis von 1 : 1,8 : 2,0. GEIGER (45) gab in ihrer Arbeit ein Verhältnis (nach obiger Reihenfolge), von 1 : 1,6 : 1,7 im Durchschnitt an. BREUER (12) errechnete ein Verhältnis von 0,55 : 0,59 für Oestradiol : Oestron. Er lag mit diesen Werten etwas höher als BROWN (17), der ein Verhältnis von 0,40 : 0,50 für Oestradiol : Oestron angab. Nach den Untersuchungsergebnissen von BROWN sind die Werte für Oestriol und Oestron gleich groß. Zuweilen lag das Oestron auch etwas höher als das Oestriol.

Betrachtet man die Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf das Alter der Mädchen (Tab. 6), so ist die Schwankungsbreite der Gesamtoestrogenausscheidung relativ groß. Daraus ist ersichtlich, daß die Oestrogenausscheidung im Zeitraum der Pubertät mehr vom Stand der körperlichen Entwicklung als vom kalendarischen Alter abhängt. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von JAYLE (52) überein, der bei 5 pubertären Mädchen eine Gesamtoestrogenausscheidung fand, die zwischen 0,5 und 2,0 µg/24 h schwankte.

Bei einer Probandin wurde die Zeit unmittelbar vor und nach der Menarche erfaßt (Tab. 7). Die erste Untersuchung vor der Menarche zeigte mit 5,5 µg/24 h den niedrigsten Ausscheidungswert. Die 3 ersten aufeinanderfolgenden Zyklen nach der Menarche ergaben einen kontinuierlichen Anstieg der ausgeschiedenen Gesamtoestrogene (6,9 µg - 16,0 µg/24 h). Beim 7. und 8. Zyklus nach der Menarche blieben die Werte in etwa derselben Höhe (11,4 µg). Der 1., 2. und 8. Zyklusablauf nach der Menarche

sprachen für eine Corpus luteum Isuffizienz, während der 3. und 7. Zyklus nach der Menarche eher eine Follikelpersistenz (pathologisch anovulatorischer Zyklus) erkennen ließen.

Tab. 6 Oestrogenausscheidung in Abhängigkeit vom Alter

Fall	Alter	Oestradiol µg	Oestron µg	Oestriol µg	Gesamt-oestrogene µg
I	10 a	1	1	1,5	3,5
II	10 a 6 m	1	1,4	1,9	4,0
III	12 a	1	1,5	1,5	4,0
IV	13 a	-	1	3,3	4,3
XVI	13 a	1,5	2,3	6,0	9,4
V	13 a 2 m	1	2,6	1,8	5,5
XIV	13 a 5 m	1	3,3	2,6	6,9
XV	13 a 6 m	1,6	6,6	3,1	11,1
IX	13 a 6 m	1	2,1	1,6	4,7
X	13 a 6 m	2,8	6,3	4,8	13,5
VI	13 a 7 m	2,1	9,6	3,8	13,9
VIII	13 a 11 m	1,8	6,5	4,2	12,2
XIX	14 a	1,6	6,1	3,6	11,4
XI	14 a	1	1,7	1,7	4,0
VII	14 a 6 m	1	3,0	4,2	7,5
XVIII	14 a 6 m	1,6	5,6	3,0	10,6
XII	14 a 9 m	1,7	7,4	4,0	13,3
XIII	16 a	1	2,8	2,0	5,8
XVII	16 a 6 m	1,3	3,2	3,7	8,2

Tab. 7 Oestrogenausscheidung im Urin eines 13-jährigen Mädchens vor und nach der Menarche.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
V	13 a 2 m	30.8.-20.9.	-	1	2,6	1,8	5,5
XVI+)	13 a 5 m	23.11.-30.12.	37	1	3,3	2,6	6,9
XV	13 a 6 m	30.12.-20.1.	21	1,6	6,7	3,1	11,1
VI	13 a 7 m	20.1. - 18.2.	29	2,3	9,7	4,0	16,0
VIII	13 a 11 m	22.5.-13.6.	22	1,8	6,5	4,2	12,2
XIX	14 a	13.6.-26.7.	43	1,6	6,1	3,6	11,4

I = Fall-Nummer

II = Alter der Probandin

III = Datum des untersuchten Zyklus (bez. Zeitraum)

IV = Dauer des untersuchten Zyklus in Tagen

V = Oestradiolmenge in µg pro 24 Stunden

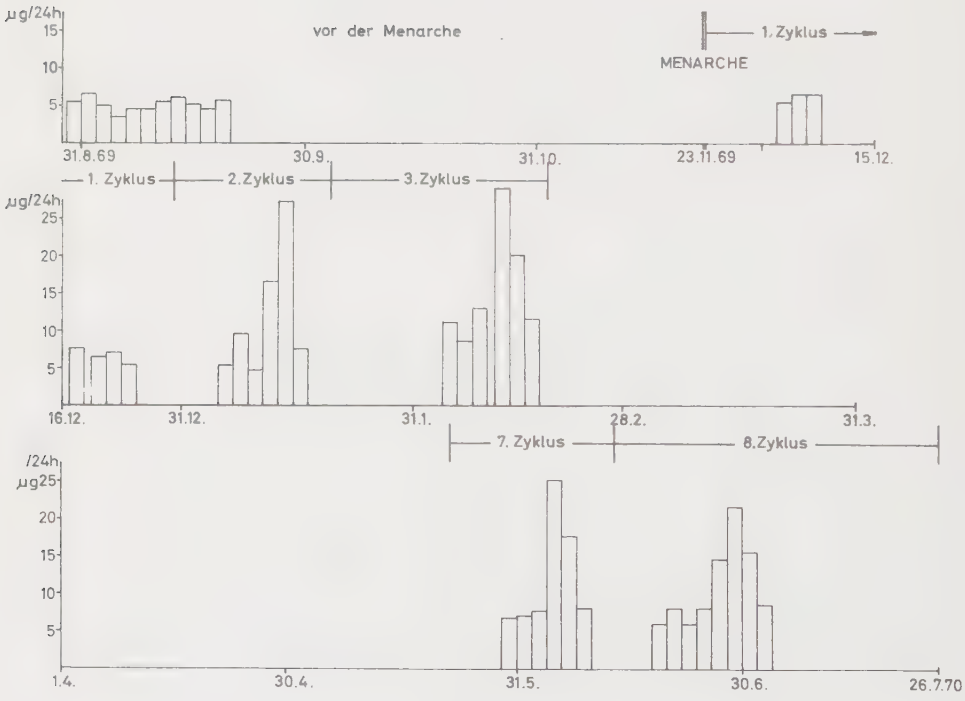
VI = Oestronmenge in µg pro 24 Stunden

VII = Oestriolmenge in µg pro 24 Stunden

VIII = Gesamtoestrogenmenge in µg pro 24 Stunden

Die Menarche trat bei dieser Probandin am 23.11. auf.

Gesamtoestrogenausscheidung im 24 Stunden-Urin eines 13-jährigen Mädchens kurz vor und nach der Menarche.



E) Zusammenfassung

Im allgemeinen Teil der Arbeit wurde anhand der Literatur Biosynthese, Stoffwechsel, Wirkungsweise und Bildungsstätte der Oestrogene beschrieben. Im methodischen Teil wurden verschiedene Bestimmungsmethoden erwähnt und eine zusammenfassende Beschreibung der angewandten Methode zur Bestimmung der einzelnen Oestrogenfraktionen nach Brown, J.B. gegeben. Im speziellen Teil wurden die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen dargestellt. Es ergab sich folgendes:

1. Bei 5 Mädchen, die noch vor der Menarche waren, schwankte die Gesamtoestrogenausscheidung im Mittel zwischen 3,5 µg und 5,5 µg im 24 h Urin.

2. 8 Zyklen nach der Menarche waren anovulatorisch und wiesen möglicherweise eine Follikelpersistenz auf. Dabei schwankten die mittlere Oestrogenausscheidung zwischen 4,0 µg und 16,0 µg im 24 h Urin.

3. 5 pathologisch ovulatorische Zyklen mit Zeichen einer Corpus luteum Insuffizienz zeigten Oestrogenwerte, die zwischen 6,9 µg und 11,0 µg im 24 h Urin lagen.

Die Probandinen waren zwischen 10 und 16,5 Jahre alt. Niemals konnten Oestrogenwerte gefunden werden, die so hoch waren wie in einem Erwachsenenzyklus. Die Oestrogenausscheidung stieg in den ersten Monaten nach der Menarche deutlich an. Die für funktionelle Uterusblutungen in etwa erforderliche 10 µg-Schwelle wurde knapp erreicht. Im Hinblick auf das Alter der Mädchen bestanden sehr große Schwankungen der Oestrogenausscheidung bei nahezu gleichaltrigen Mädchen.

Für die einzelnen Oestrogenfraktionen wurde bei den Mädchen vor der Menarche ein Verhältnis von 1 : 1,5 : 2,0 für Oestradiol : Oestron und Oestriol ermittelt. 1 - 30 Monate nach der Menarche betrug es 1 : 3,9 : 1,7.

Bei einer Probandin begannen die Untersuchungen noch vor der Menarche. Es ergaben sich Oestrogenwerte, die von 6,9 µg vor der Menarche auf 16,9 µg im 24 h Urin nach der Menarche anstiegen. Die Dauer der einzelnen Zyklen schwankte zwischen 21 und 43 Tagen.

F) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 Adlercreutz, H.

Acta. endocr. Kbl. Suppl. 72, (1962)

2 Ahrens, G.

Die Urinanalyse Leipzig (1966)

3 Allen, E. und E.A. Doisy

J. Amer. Med. Assoc. 81, 819, (1923)

4 Axelrod, L.R., C. Matthiysen, P.N. Rao und J.W. Goldzieher

Acta. endocr. Kbh 48, 383, (1965)

5 Barth, L.

Die Oestrogenausscheidung im Harn nach Injektion verschiedener Oestradiol-ester.

Inaugutal-Dissertation München (1961)

6 Bauld, W.S.

Seperation of oestrogens in urinary extracts by partition chromat.

Biochem. J. 59, 294, (1955)

7 Breitner, J. und A. Eichstätter

Zur Methodik der quantitativ-chemischen Oestrogenbestimmung im Harn.

Arztl. Forschung 8, 457, (1954)

8 Breuer, H.

Proceedings of the Second International Congress of Endocrinologie London 1964

9 Breuer, H. und E. Schott

J. clin. Endocrinol. 26, 533, (1966)

10 Breuer, H.

Europ. Rev. Endor. Suppl. 2, part 2, (1967)

11 Breuer, H.

Vitamines Hormones 20, 285, (1962)

12 Breuer, H. W. Nocke, G. Geissler und F.L. Mitchell

Über die Bestimmung der Oestrogene im Urin.

Klin. Wschr. 35, 672 (1957)

13 Brown, J.B. und S.C. Mac Leod

A Rapid Method For Estimating Oestrogens In Urine Using A Semi- Automatic- Extractor.

J. Endocr. 42, 5 (1968)

14 Brown, J.B., S.C. Mac Loed, C. Mac Naughtan, M.A. Smith and B.J. Smyth

J. Endocr. 40, 175 (1968)

15 Brown, J.B., Fotherby, K. and Loraine, J.A.

The Effect of Norethisterone and its Acetate on Ovarian and Pitiutary Function During the Menstrual Cycle J. Endocrin. 25, 331 (1962)

16 Brown, J.B. and G.D. Mathew

The Normal Menstrual Cycle

Recent Progr. Hormone Res. 18, 337 (1962)

17 Brown, J.B.

The Determination and Significace of the Natural Estrogens. In: Advances in clinical chemnistry, Bd.III, Usg. von Sobotha, H., C.P. Stavart, Academic Press, New York 1960

18 Brown, J.B., A.F. Blair

A Method for the Determination of very Small Amounts of Oestroe in Human Urin.

J. Endocr. 20, 331 (1960)

19 Brown, J.B.

The Metabolism of Oestrogens and the Measurement of the Excretory Products in the Urine.

The J. of Obstetr. and Gynaec. of the Brit. Empire 66, 795 (1959)

20 Brown, J.B., Kellar, R.J. and Mathew G.D.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 66, 177 (1959)

21 Brown, J.B.

Estrogen Excretion in Normal and Abnormal Menstrual Cycle.

Recent Progress in Endocrin. Report Acad. Press Inc. N.Y. and London (1958)

22 Brown, J.B., A. Klopper and J.A. Loraine
The Urinary Excretion of Oestrogens, Prgnandiol and Gonadotropons during the Menstrual Cycle.
J. Endocr. 17, 401 (1958)

23 Brown, J.B.
J. Endocr. 16, 41 (1957)

24 Brown, J.B.
The Relationship between Urinary Oestrogens and Oestrogens Produced in the Body.
J. Endocr. 16, 202 (1957)

25 Brown, J.B.
Mem. Soc. Endocrin. Cambridge Univ. Press.
3, 1 (1955)

26 Brown, J.B.
Urinary Excretion of Oestrogens during Menstrual Cycle.
Lancet 1, 320 (1955)

27 Brown, J.B.
A Chemical Method for the Determination of Oestriol, Oestrone and Oestradiol in Human Urine.
Biochemic. J. 60, 185 (1955)

28 Bulbrook, R.D., F.C. Greenwood and A.H. Smith
Hormone Excretion in Precocious Puberty in Girls.
Arch. Dis. Childh. 33 295 (1958)

29 Butenandt, A.
Naturwissenschaften 17, 879 (1929)

30 Collins, D.C., K.J.H. Williams and D.S. Layne
Arch. Biochem. 121, 609 (1967)

31 Dale, E. and J.W. Greene
Am. J. Med. Sci. 250, 700 (1965)

32 Diczfalusy, E.
Bull. Soc. Roy. belge. Gynaec. Obstetr. 30 (1960)
Zit. n. Diczfalusy, E. und Ch. Lauritzen
Springerverlag 267 (1961)

33 Dingemanse, E., Borchardt, H. und Laquer, E.
Biochem. J. 31, 500 (1937)

34 Dingemanse, E., S.E. De Jough, S. Kober und E. Laquer
Dtsch. med. Wschr. 301 (1930)

35 Doisy, E.A., C.D. Veler and S.A. Thayer
Amer. J. Physiol. 90 329 (1929)

36 Döring, G.K.
Über die relative Sterilität in den Jahren nach der Menarche.
Geburtsh. und Frauenhk. 1, 30 (1963)

37 Dorfmann, R.J.

In: The Hormones, Vol 3 New York: Academic Press (1955)

38 Dorfmann, R.J., Greulich, W.W. and C.J. Salomon

Endocrinology 21, 741 (1937)

39 Ellis, E.T. and M.C. Shelesmyak

First Menstruation on Subsequent Menstrual Cycles of Pubertal Girls. Hum. Biol. 6, 431 (1934)

40 Engel, L.L., M. Lance, G. Ekman, K.H. Spaulding, P. Carter and J.T. Nathanson

Ciba Found. Soll. an Endocrinol. 2, 274 (1952)

41 Fishman, J., L. Hallmann, B. Zumoff and T.F. Gallager

J. clin. Endocr. 25, 365 (1965)

42 Fishman, J., L. Hallmann, B. Zumoff and J. Cassouto

Biochemnistry 5, 1789 (1966)

43 Frank, R.T.

Zit. n. Titze, K.: Seitz-Amteich, Biol.U. Path. des Weibes Urban und Schwarzenbergverlag 647 (1952)

44 Gambarow

Über den sogenannten Follikelzyklus Ref. Ber. Gynäk. 14 (1935)

45 Geiger, S.

Die Oestrogenausscheidung bei Mädchen während der Pubertät und bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe.
Inaugural-Dissertation München (1966)

46 Gold, Jay, J.

Textbook of Gynecologic Endocrinology
Medical Division
Harper and Row, Publischers, N.Y. (1968)

47 Gustavson, R.G., L.W. Mason, E. Hays, Th.R.Wood and F. d'Amour

Quantitativ Determination of Estrogenic Substances in Normal Female Urine during Menstrual Cycl.
Amer. J. Obstetr. 35, 115 (1938)

48 Halban, J.

Mschr. Geburtsh. Gynäk. 12, 496 (1900)

49 Harlow, P.M., M. Sandiford and M.E. Wood

The Biological Assay of Oestrone, Oestradiol in Urine.
Me. Soc. Endocr. Cambridge Univ. Pree.
3, 73 (1955)

50 Heftman, E.

Steroid Biochemistry
Academic Press New York, London (1970)

51 Ichini, S., E. Fordielli and R.J. Dorfmann
Steroids 2, 631 (1963)

52 Jayle, M.F. and O. Crepy
The Excretion and Measurement of Urinary Phenolsteroids.
Ciba Found. Coll. on Endocrin. Churchill (Lond.) 2, 99 (1952)

53 Jensen, E.V. and H.J. Jacobson
Res. Prog. Hormone Res. 18, 387 (1962)

54 Jores, A., and H. Nowakowski
Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nicht endokriner Erkrankungen
Georg Thieme Stuttgart (1960)

55 Jungblut, P.W.
Biosynthese und Stoffwechsel der Oestrogene.
Oestrogene Hypophysentumoren
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1962)

56 Kaiser, R.
Über die Oestrogenausscheidung nach Injektion von Oestradiolestern
8. Symposion d. dt. Gesellschaft f. Endocr. in München 1.-3.3.1961

57 Kaiser, R.

Geburtsh. und Frauenhk. 26, 596 (1966)

58 Kaiser, R.

Hormonale Behandlung von Zyklusstörungen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970

59 Kaiser, R. und A. Eichstätter

Das Ausscheidungsverhältnis Oestriol:
Pregnandiol im Zyklus und Schwanger-
schaft.
Arch. Gynäk. 185, 726 (1955)

60 Karlson, P.

Wirkungsmechanismen der Hormone
18. Kolloquium d. Ges. f. Physiologische
Chemie v. 5.-8.4.1967 in Mosbach/Baden
Springer-Verlag Berlin (1957)

61 Karlson, P.

Kurzes Lehrbuch d. Biochemie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1967)

62 Keidl, W.D.

Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1967)

63 Knuppen, R.

Z. Vitamin-Hormon- und Fermentforschung
12, 355 (1962/63)

64 Knauer, E.

Arch. Gynäk. 60, 322 (1900)

65 Kneer, M.

Die Sexualhormone in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
F. Enke Verlag Stuttgart

66 Kracht, J.

Oestrogene Hypophysentumoren
15. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Köln
vom 6.-8. März 1969

67 Kralj-Cervek, L.

The Influence of Food, Body, Build and Social Virginon on the Age at Menarche.
Human Biol. 28, 393 (1956)

68 Labhardt, A.

Klinik der inneren Sekretion
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957

69 Lehnartz, E.

Chemische Physiologie
Springer Verlag (1952)

70 Lelong et al.

J. Physiol. (Lond.) 62, 385 (1927)

71 Lewin, H. und Spiegelhoff, W.
Die Cyclushormone des Weibes
Enke Verlag Stuttgart (1951)

72 Levine, V.E.
Studies in Physiological Anthropology
The Age of the Onset of Menstruation
of the Alaska Eskimos.
Amer. J. Physiol. Anthrop. N.S.
11, 252 (1953)

73 Loraine, J.A. and E.T. Bell
Hormone Assays and their Clinical
Application
E. and S. Livingstone Ltd.
Edinburg London, (1966)

74 Loraine, J.A. and Bell, E.T.
Fertility and Contraception in the
Human Female
E. and S. Livingstone Ltd. (1968)

75 Lupuluscu, A., P. Babaca und V. Saluanu
Neues auf dem Gebiet der Eierstock-
hormone.
Obstet. si Genec. 7. Nr. G., 481 (1960)

76 Maier, E. und E. Roedig
Studien zum Menarchealter. I. Mitteilung Ver-
zögerung der Menarche im Krieg 1939/45 und
ihre Neigung zur Akkzelerstion seither.
Geburtsh. und Frauenheilkunde 16, 129 (1956)

77 Markwardt, F. und K. Repke

Die Reduktion von Oestron zu 17 ß-Oestradiol durch das Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-System.
Arch. exper. Path. u. Pharm. 224, 341 (1955)

78 Marrian, G.F.

Biochemnistry of Steroids
Symposium IV (1959)

79 Marrian, G.F.

Biochem. J. 24, 1021 (1930)

80 Mayer, A.

Normale Entwicklung und Phasen der geschlechtlichen Entwicklung der Frau.
Biologie und Pathologie des Weibes
883 (1953)

81 Mikulicz-Radecki und Kausch

Zbl. Gynäk. 3, 2290 (1935)

82 Mervill, R.D.

Estriol. A Review
Physiol.Rev. 38, 463 (1958)

83 Morand, P. and J. Lyall

Chem. Rev. 68, 85 (1968)

84 Nathanson, J.T., Towne, L.E. and Aub J. C.
Endocrinologie 28, 851 (1941)

85 Nevilling-Stichel
Die Menstruation, ihre Störungen usw.
Markold, Halle (1951)

86 Nocke, W.
Biochem. J. 78, 593 (1961)

87 Novak, E.
Recent Advances in the Physiology
of Menstruation. Can Menstruation Occur
without Ovulation?
J. Amer. med. Ass. 94, 833 (1933)

88 Oertel, G.W.
Chemische Bestimmung von Steroiden
im menschlichen Harn.
Springer Verlag (1964)

89 Oesting, R.B. and B. Webster
The Sex Hormone Excretion of Children.
Endocrinology 22, 307 (1938)

90 Pearlman, W.H.
Chemnistry and Metabolism of Estrogens
in: Pincus: The Hormons
New York (1949)

91 Pearlman, W.H. and G. Pincus

J. Biol. chem. 144, 569 (1942)

92 Persson, B.H. Quoted by Diczfalusy, E. and Lauritzen, C.H.

Oestrogene beim Menschen

Berlin Springer Verlag

93 Prader, A.

Wachstum und Entwicklung. In:

A. Labhardt: Klinik der inneren Sekretion

Springer, Berlin (1957)

94 Puzik, E.

Die Ausscheidung von Oestradiol, Oestron und Oestriol im Zyklus und in der Schwangerschaft.

Inaugural-Dissertation. München (1959)

95 Robbins, P.W., and F. Lipmann:

J. biol. Chem. 233, 681 (1958)

96 Ross, G.T., W.D. Odell, P.L. Rayford:

Luteinizing Hormone Activity in Plasma during the Menstrual Cycle.

Science 155, 1679 (1967)

97 Sas, M.

Klinische Anwendung der Sexualhormonbestimmung

Edition Leipzig 1964

98 Schwenk, A.

Die körperliche Entwicklung im Jugendalter und ihre endokrinologische Grundlagen.

Karger, Basel (1965)

99 Schwenk, A.

Die Vorbereitung der Fortpflanzungsfunktion und ihre Störungen. In:

Gynäkologie und Geburtsh.

Usg. von Käser, O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander

BdI Thieme Stuttgart (1969)

100 Seitz-Amreich

Biologie und Pathologie des Weibes Bd. I

Verlag Urban Schwarzenberg (1953)

101 Seitz-Amreich

Biologie und Pathologie des Weibes Bd. II

Urban Schwarzenberg Verlag (1953)

102 Smith, O.W., G.V. Smith and Schiller

Amer. J. Obstet. Gynec. 45, 15 (1943)

103 Smith, O.W., G.V. Smith and G. Pincus

Total Urinary Estrogen, Estrone and Estriol during Menstrual Cycle and Pregnancy.

Amer. J. Physiol. 121, 98 (1937)

104 Staemmler, H.J.

Die gestörte Regelung der Ovarialfunktion. Physiologie, Experiment und Klinik

Springer, Berlin (1969)

105 Staemmler, H.J.

Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie

Georg Thieme Verlag Stuttgart (1969)

106 Steinach, E. und H. Kuhn

Pflüg. Arch. ges. Physiol. 227, 266 (1931)

107 Stenderop, E., K. Winter und K. Nelson

Über den Zeitpunkt der Menarche

Dtsch. Gesundh.-Wes. 16, 1485 (1961)

108 Stöa, K.F.

Oestrogenmetabilismus bei normaler und pathologischer Leberfunktion

Acta endocr. (Kbh) 8, 335 (1958)

109 Straub, F.B.

Keimdrüsenhormone

Biochemie, 2. Auflage Akad.-Verlags-Ges. "Geest und Portig" Leipzig (1963)

110 Stuart, H.C.

Normal Growth and Development during Adolescence.

New Engl. J. Med. 234; 666; 693; 732 (1946)

111 Tanner, J.M.

Wachstum und Reifung des Menschen

Thieme Verlag Stuttgart (1927)

112 Tietze

Geburtshilfe 108 (1934)

Arch. Gynäk. 167, 253 (1938)

113 Vollmann, R.F.

Die Länge des Prämenstrum in Regression

zum Alter der Frau.

Gynaecologia 135, 78 (1953)

114 Wenner, E.

Hormontherapie in der Gynäkologie

Schweizer Med. Wschr. 1075 (1947)

115 Wenner, R.

Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie

Benno Schwabe und Co. Basel (1952)

116 Westman, A. and D. Jacobson

Acta Obstetr. et Gynaec. scand.

17,1 (1937)

117 Van Der Werff Ten Bosch, J. J.

Proceedings of the Second International

Congress of Endocrinologie, London (1964)

118 Zander, J.E., A.M. Breutle, von Münstermann, E.
Identification and Estimation of Oestradiol-17ß and Oestrone in Human Ovaries.

119 Zeller, S.
Das Verhalten der Oestrogenfraktionen im Harn während der Proliferations- und Sekretionsphase des Zyklus.
Inaugural-Dissertation München (1961)

120 Zondek, B. and Goldberg, S.
Urinary Oestriol Excretion-Test in Advanced Pregnancy
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 64, 1 (1957)

121 Zondek, B. and H. von Euler
Follikulinausscheidung im Harn des Kindes, der Frau und des Mannes.
Skand. Arch. Physiol. 67, 259 (1934)

Herrn Professor Dr. J. Zander möchte ich an dieser Stelle herzlich dafür danken, daß ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Kaiser, für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die freundliche Beratung, die ich von ihm erhalten habe.

Auch Fräulein U. Rogowski, die mir bei den Laborarbeiten immer hilfreich zur Seite stand, möchte ich meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 5. Mai 1946 wurde ich Hilde Margareta Schnell als Tochter des Försters Wilhelm Schnell und seiner Ehefrau Maria, geb. Wankerl in Gotzing Kreis Miesbach geboren.

Vom Jahre 1952 - 1957 besuchte ich die Volksschule in Miesbach, anschließend die Oberrealschule der Englischen Fräulein in Altötting und das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Miesbach, an dem ich im Jahre 1966 mein Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Medizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Jahre 1968, die ärztliche Vorprüfung im Jahre 1969.

Am 18. Mai 1971 heiratete ich den Dipl.-Geologen Dr. Günther K. Meier.

Mein Studium beendete ich am 20.12.1972 mit bestandenem medizinischem Staatsexamen.